



ATMPs

Berliner Institut für Gesundheitsforschung

Dr. Xenia Boergen
Berlin 19. Juni 2019

- Rechtsgrundlagen
- ATMPs: Definitionen
- Substantielle Bearbeitung/nicht homologer Gebrauch
- Ausnahmen: § 13 Abs. 2b AMG, Export, Hospitalausnahme
- Überblick genehmigte/zugelassene ATMPs
- Erstattung

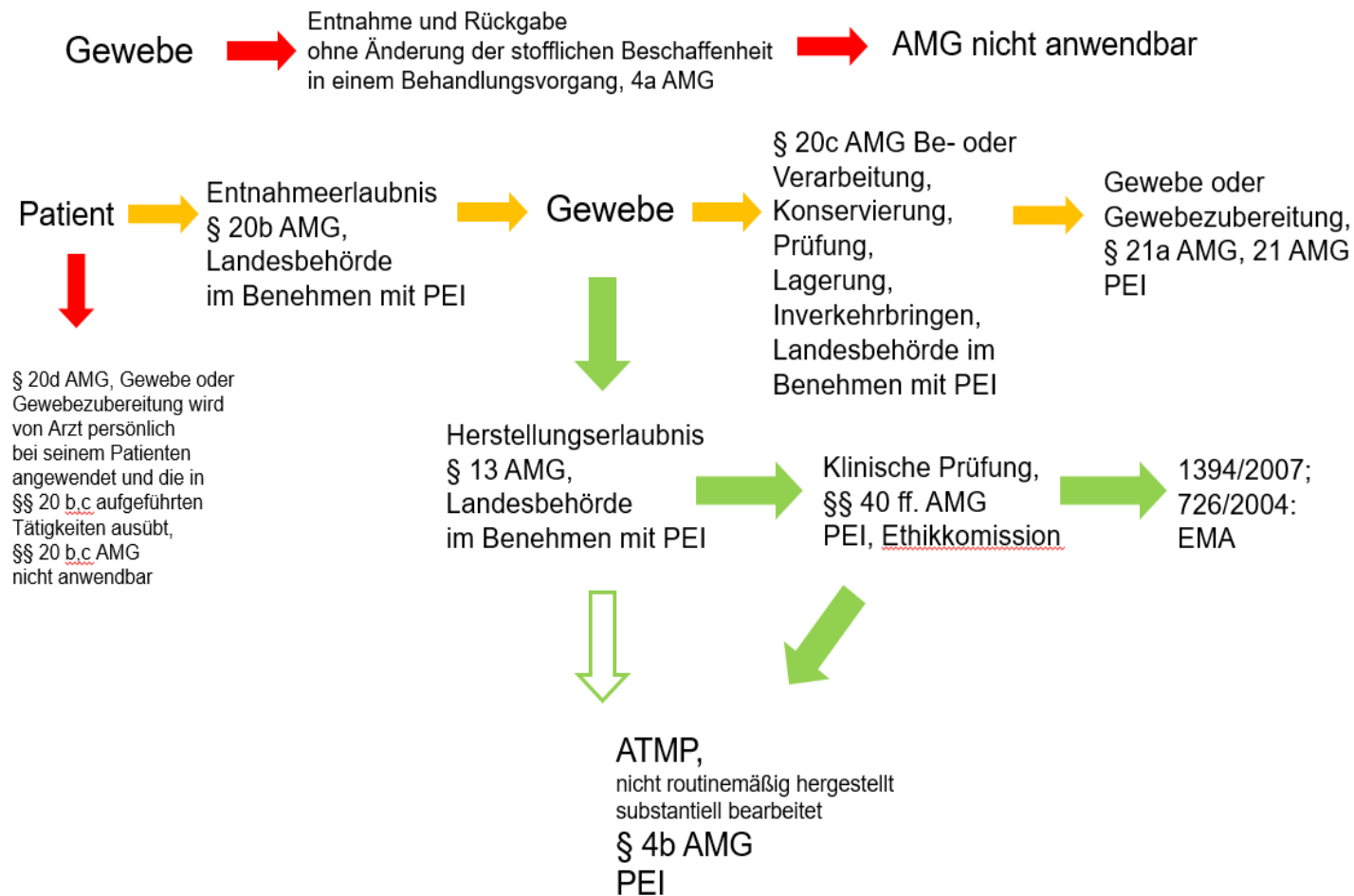
ATMPs: Rechtsgrundlagen

- EU-Verordnung 1394/2007 (direkt in DE anwendbar, keine Umsetzung in nationales Recht erforderlich)
- Zentrale EU-Zulassung, zuständige Behörde: EMA in London (Umzug nach Amsterdam wg. Brexit)
- National: „Hospitalausnahme“ (§ 4b AMG)
- Klinische Prüfungen Phasen 1-3 für EU-Zulassung erforderlich (EU-Richtlinie 2001/20/EG, später: EU-Verordnung 536/2014, zuständige Behörde: Paul-Ehrlich-Institut (PEI))
- Entnahmeerlaubnisse etc., §§ 20b,c AMG: zuständige Behörden in jedem Bundesland, in Berlin: LAGeSo

Weitere Rechtsgrundlagen

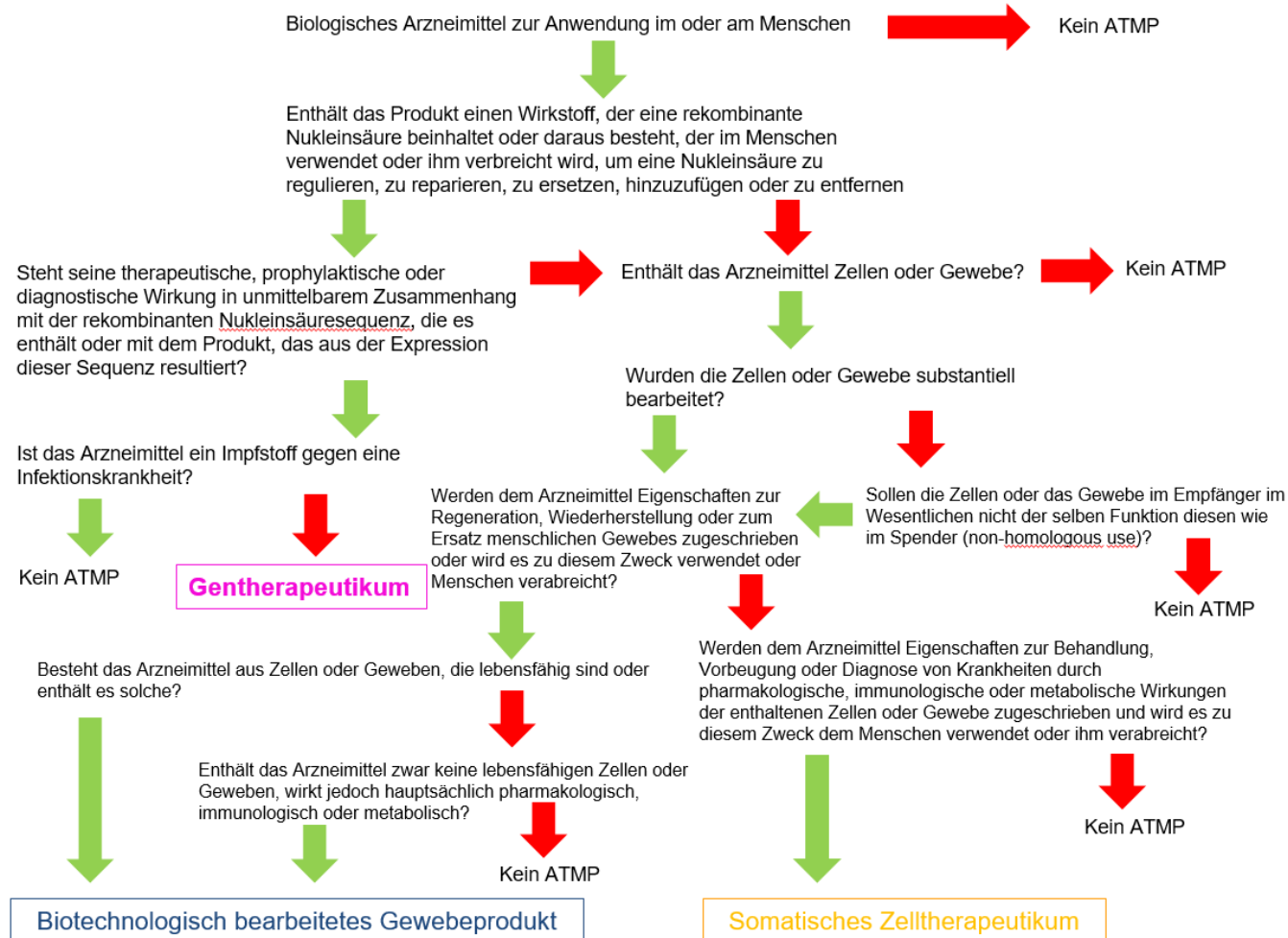
- Gewebe (z.B. Knochenmark, Haut)
 - § 21a AMG
 - Richtlinie 2004/23/EG vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen
- Blutprodukte
 - Transfusionsgesetz
 - Richtlinie 2002/98/EG Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen
- Medizinproduktegesetz
 - EU-Richtlinie 93/42/EG
 - Neu: Verordnung (EU) 2017/745

Genehmigungen/Zulassungen



ATMPs: Definitionen

1. **Gentherapeutikum:** Anhang I, Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG i.V.m. Richtlinie 2009/120/EG i.V.m. Art. 2 EU-Verordnung 1394/2007
2. **Somatisches Zelltherapeutikum:** Anhang I, Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG i.V.m. Art. 2 EU-Verordnung 1394/2007
3. **Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt (tissue engineered product):** Art. 2 EU-Verordnung 1394/2007
4. **Kombinierte ATMPs:** Art. 2 EU-Verordnung 1394/2007



Gentherapeutika: Definition

- Gentherapeutika: Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83 i.V.m. Rili 2009/120:
- Unter einem Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:
 - a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.
 - b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

Somatisches Zelltherapeutikum: Definition

- Unter einem somatischen Zelltherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:
- Es besteht aus Zellen oder Geweben, die substantiell bearbeitet wurden, so daß biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden
- oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger im Wesentlichen nicht denselben Funktion(en) dienen sollen wie im Spender,
- oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe.
- Ihm werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht.

Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt: Definition

- Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ i.S.d. VO 1394/2007 ist ein Produkt,
 - das biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe enthält oder aus ihnen besteht und
 - dem Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden oder das zu diesem Zweck verwendet oder Menschen verabreicht wird.
- Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt kann Zellen oder Gewebe menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten.
- Es kann außerdem weitere Stoffe enthalten wie Zellprodukte, Biomoleküle, Biomaterial, chemische Stoffe und Zellträger wie Gerüst- oder Bindesubstanzen.

Biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt: Definition

Zellen oder Gewebe gelten als „biotechnologisch bearbeitet“, wenn sie wenigstens eine der folgenden Bedingungen erfüllen:

- Die Zellen oder das Gewebe wurden substanziell bearbeitet, so daß biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte Regeneration, Wiederherstellung oder den Ersatz relevant sind, erzielt werden.
- Die Zellen oder Gewebe sind nicht dazu bestimmt, im Empfänger im Wesentlichen dieselbe(n) Funktion(en) auszuüben wie im Spender
- („non-homologous use“).

„Keine substantielle Bearbeitung“

- Schneiden
- Zerreiben
- Formen
- Zentrifugieren
- Einlegen in antibiotische oder antimikrobielle Lösungen
- Sterilisieren
- Bestrahlen
- Separieren
- Konzentrieren oder Reinigen von Zellen
- Filtern
- Einfrieren
- Kryopräservieren
- Verglasen.

Ausnahmen

Ausnahme:

- Produkte, die ausschließlich nicht lebensfähige menschliche oder tierische Zellen und/ oder Gewebe enthalten oder aus solchen bestehen und die keine lebensfähigen Zellen oder Gewebe enthalten und nicht hauptsächlich pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, fallen nicht unter die VO 1394/2007.
- Aber: Enthält ein Produkt lebensfähige Zellen oder Gewebe, so gilt die pharmakologische, immunologische und metabolische Wirkung dieser Zellen oder Gewebe als die Hauptwirkungsweise dieses Produkts (Art. 2 Abs. 2 VO 1394/2007).

Kombiniertes Arzneimittel für neuartige Therapien:

Definition

- Es enthält als festen Bestandteil eines oder mehrere Medizinprodukte ...
oder
- eines oder mehrere aktive implantierbare medizinische Geräte ..., und
- sein Zell- oder Gewebeanteil muss lebensfähige Zellen oder Gewebe enthalten,
oder
- sein Zell- oder Gewebeanteil, der nicht lebensfähige Zellen oder Gewebe enthält, muss auf eine Weise auf den menschlichen Körper einwirken können, die im Vergleich zu den genannten Produkten und Geräten als Hauptwirkungsweise betrachtet werden kann.

Annahmen

- Ein Arzneimittel für neuartige Therapien, das sowohl autologe als auch allogene Zellen oder Gewebe enthält, gilt als Arzneimittel zur allogenen Verwendung.
- Ein Produkt, auf das die Definition für „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ und die Definition für somatische Zelltherapeutika zutreffen, gilt als biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt.
- Ein Produkt, das unter die Definition „somatisches Zelltherapeutikum“ oder „biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt“ und „Gentherapeutikum“ fallen kann, gilt als Gentherapeutikum.

Klassifizierung von ATMPs

- DE: § 4b Abs. 4 AMG: Klassifizierung entscheidet die zuständige Behörde im Benehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde (PEI).
- EU: Empfehlung der EMA (Entscheidung ist nicht justiziabel)
- ATMP: Zentrale EU-Zulassung erforderlich oder Hospitalausnahme
- Kein ATMP: Gewebe? Blutprodukt? Medizinprodukt?
- Klassifikation des Arzneimittels ist frühzeitig mit der zuständigen Behörde zu klären, insbesondere wenn Abgrenzung schwierig ist
- Klassifikation wichtig für den weiteren Weg zur Genehmigung bzw. Zulassung des Arzneimittels wegen der unterschiedliche Anforderungen abhängig von der Klassifikation

Klassifizierung von ATMPs: Abgrenzungsprodukte

- Gewebezubereitung, § 4 Abs. 30 AMG: Gewebezubereitungen sind Arzneimittel, die Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 des Transplantationsgesetzes sind oder aus solchen Geweben hergestellt worden sind. Menschliche Samen- und Eizellen (Keimzellen) sowie imprägnierte Eizellen und Embryonen sind weder Arzneimittel noch Gewebezubereitungen.
- § 1a TPG: „sind Gewebe alle aus Zellen bestehenden Bestandteile des menschlichen Körpers, die keine Organe nach Nummer 1 sind, einschließlich einzelner menschlicher Zellen“
- § 2 Nr. 3 TFG: „sind Blutprodukte Blutzubereitungen im Sinne von § 4 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes, Sera aus menschlichem Blut im Sinne des § 4 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes und Blutbestandteile, die zur Herstellung von Wirkstoffen oder Arzneimitteln bestimmt sind.“
- § 4 Abs. 2 AMG: Blutzubereitungen sind Arzneimittel, die aus Blut gewonnene Blut-, Plasma- oder Serumkonserven, Blutbestandteile oder Zubereitungen aus Blutbestandteilen sind oder als Wirkstoffe enthalten.
- § 4 Abs. 4 AMG: Impfstoffe sind Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1, die Antigene oder rekombinante Nukleinsäuren enthalten und die dazu bestimmt sind, bei Mensch oder Tier zur Erzeugung von spezifischen Abwehr- und Schutzstoffen angewendet zu werden und, soweit sie rekombinante Nukleinsäuren enthalten, ausschließlich zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionskrankheiten bestimmt sind

§13 Abs. 2b AMG: Ausnahme von der Herstellungserlaubnis für Arzt/Ärztin

- Keine Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG erforderlich für Arzt/Ärztin:
- Arzneimittel muss unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden.
- Gilt nicht für ATMPs!
- Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG für ATMPs erforderlich
 - GMP-Bedingungen sind einzuhalten
- Kein ATMP: keine Herstellungserlaubnis und keine Zulassung unter den Voraussetzungen des § 13 Abs. 2b AMG erforderlich
- Klassifizierung des Arzneimittels ist daher essentiell
- Gesetzesänderung geplant: BT-Drucksache 19/8753 v. 27.3.2019, Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung

Geplante Gesetzesänderung

- BT-Drucksache 19/8753 v. 27.3.2019, Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
- § 13 Abs. 2b AMG neu:
- Nur Ärzte und Zahnärzte dürfen verschreibungspflichtige Arzneimittel selbst herstellen, nicht mehr Heilpraktiker.

Geplante Gesetzesänderung

- BT-Drucksache 19/8753 v. 27.3.2019, Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
- „§ 6 AMG neu: Verbote zum Schutz der Gesundheit, Verordnungsermächtigungen
- Es ist verboten, ein Arzneimittel herzustellen, in Verkehr zu bringen oder bei anderen anzuwenden, wenn bei der Herstellung des Arzneimittels einer durch Rechtsverordnung nach Absatz 2 angeordneten Bestimmung über die Verwendung von Stoffen, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenständen, die in der Anlage genannt sind, zuwidergehandelt wird.
- Das Bundesministerium für Gesundheit (Bundesministerium) wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates die Verwendung der in der Anlage genannten Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände bei der Herstellung von Arzneimitteln vorzuschreiben, zu beschränken oder zu verbieten, soweit es zur Verhütung einer Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier (Risikoversorge) oder zur Abwehr einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier durch Arzneimittel geboten ist.
- Das Bundesministerium wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates weitere Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände in die Anlage aufzunehmen, soweit es zur Risikoversorge oder zur Abwehr einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier durch Arzneimittel geboten ist. Durch Rechtsverordnung nach Satz 1 sind Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände aus der Anlage zu streichen, wenn die Voraussetzungen des Satzes 1 nicht mehr erfüllt sind.
- Die Rechtsverordnungen nach den Absätzen 2 und 3 werden vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft im Einvernehmen mit dem Bundesministerium erlassen, sofern es sich um Arzneimittel handelt, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind.
- Die Rechtsverordnungen nach den Absätzen 2 und 3 ergehen im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit, sofern es sich um radioaktive Arzneimittel oder um Arzneimittel handelt, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet werden.“

Geplante Gesetzesänderung

- BT-Drucksache 19/8753 v. 27.3.2019, Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
- „Anlage zu § 6 AMG neu enthält:
 - Aflatoxine
 - Ethylenoxid
 - Farbstoffe
 - Frischzellen
 - Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände tierischer Herkunft mit dem Risiko der Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien

Geplante Gesetzesänderung

- BT-Drucksache 19/8753 v. 27.3.2019, Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
- „§ 63j AMG neu: Dokumentations- und Meldepflichten der behandelnden Person für nicht zulassungs- oder genehmigungspflichtige Arzneimittel für neuartige Therapien
- (1) Die behandelnde Person, die nicht zulassungs- oder genehmigungspflichtige Arzneimittel für neuartige Therapien bei einem Patienten anwendet, hat Unterlagen über alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu führen und unverzüglich jeden Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung der zuständigen Behörde elektronisch anzuzeigen. Die Anzeigen muss alle notwendigen Angaben, insbesondere
 - 1. den Namen und die Anschrift der Einrichtung, in der der Patient behandelt wurde,
 - 2. den Tag des Auftretens der schwerwiegenden Nebenwirkung,
 - 3. die Art der schwerwiegenden Nebenwirkung,
 - 4. den Tag der Herstellung des Arzneimittels.
 - 5. Angaben zu Art des Arzneimittels sowie
 - 6. Initialen, Geschlecht und Geburtsjahr des Patienten, der mit dem Arzneimittel behandelt wurde.
- Die zuständige Bundesoberbehörde gibt das für die Anzeige zu verwendende Formular auf ihrer Internetseite bekannt.
- (2) Die behandelnde Person hat die nach Absatz 1 angezeigten Nebenwirkungen auf ihre Ursache und Auswirkungen zu untersuchen und zu bewerten und die Ergebnisse der Bewertung der zuständigen Behörde unverzüglich mitzuteilen, ebenso die von ihr ergriffenen Maßnahmen zum Schutz des Patienten.
- (3) Die zuständige Behörde leitet die Anzeigen und Meldungen nach den Absätzen 1 und 2 unverzüglich an die zuständige Bundesoberbehörde weiter.
- (4) Auf Verlangen der zuständigen Behörden der Länder oder des Bundes muss die behandelnde Person weitere Informationen für die Beurteilung der Risiken des angewendeten Arzneimittels, einschließlich eigener Bewertungen unverzüglich und vollständig übermitteln.
- Nicht zulassungs- oder genehmigungspflichtige ATMPs sind z.B. die unter § 13 Abs. 2 b AMG hergestellten ATMPs zur Anwendung am eigenen Patienten unter der Verantwortung des Arztes/der Ärztin

Geplante Gesetzesänderung

- BT-Drucksache 19/8753 v. 27.3.2019, Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
- § 67 Abs. 9 AMG neu:
- Wer nicht zulassungs- oder genehmigungspflichtige Arzneimittel für neuartige Therapien bei einem Patienten anwendet, hat dies der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß den Sätzen 2 und 3 anzuzeigen. Die Anzeige ist innerhalb einer Woche nach Beendigung der Anwendung einzureichen.
- Die Anzeige muss die folgenden Angaben enthalten:
 - 1. den Namen und die Anschrift der behandelnden Person,
 - 2. den Namen und die Anschrift der Einrichtung, in der der Patient behandelt wurde,
 - 3. die Bezeichnung des Arzneimittels,
 - 4. die Wirkstoffe nach Art und Menge und die Art der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
 - 5. die Darreichungsform,
 - 6. die Art der Anwendung,
 - 7. den Nachweis, dass die behandelnde Person zur Herstellung des Arzneimittels berechtigt ist,
 - 8. Initialen, Geschlecht und Geburtsjahr des Patienten, der mit dem Arzneimittel behandelt wurde,
 - 9. den Tag der Behandlung oder den Zeitraum der Behandlung und
 - 10. die Indikation, in der das Arzneimittel angewendet wird.
- Die zuständige Bundesoberbehörde gibt das für die Anzeige zu verwendende Formular auf ihrer Internetseite bekannt.

Hospital-Ausnahme (Art. 28 Nr. 2 EU-Verordnung 1394/2007, Änderung der Richtlinie 2001/83)

- ATMPs, die nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes auf individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels verwendet werden.
- Die Herstellung dieser Arzneimittel muss durch die zuständige Behörde des Mitgliedstaats genehmigt werden. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die einzelstaatlichen Rückverfolgbarkeits- und Pharmakovigilanzanforderungen sowie die in diesem Absatz genannten spezifischen Qualitätsnormen denen entsprechen, die auf Gemeinschaftsebene für ATMPs gelten, für die eine Genehmigung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erforderlich ist.

Hospital-Ausnahme § 4 b Abs. 3 AMG

Für Arzneimittel für neuartige Therapien, die

1. als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben,
2. nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellt und
3. in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet werden, finden der Vierte Abschnitt, mit Ausnahme des § 33 (Gebühren und Auslagen der Behörde), und der Siebte Abschnitt dieses Gesetzes keine Anwendung.

- 4. Abschnitt: Zulassung von Arzneimitteln
- 7. Abschnitt: Abgabe von Arzneimitteln
- Hospital-Ausnahme gilt in DE auch für Unternehmen
- Lohnherstellung möglich
- § 4b AMG gilt nur für ATMPs

„Nicht routinemäßig“

- Nicht routinemäßig hergestellt werden insbesondere Arzneimittel,
- 1. die in geringem Umfang hergestellt werden, und bei denen auf der Grundlage einer routinemäßigen Herstellung Abweichungen im Verfahren vorgenommen werden, die für einen einzelnen Patienten medizinisch begründet sind, oder
- 2. die noch nicht in ausreichender Anzahl hergestellt worden sind, so dass die notwendigen Erkenntnisse für ihre umfassende Beurteilung noch nicht vorliegen.
- Unbestimmte Rechtsbegriffe: Behörde kann Ermessen ausüben, hat „Spielraum“

§ 4b Abs. 3 AMG: Abgabe an „andere“

- ATMPs dürfen nur an andere abgegeben werden, wenn sie durch (PEI) genehmigt worden sind.
- Abgabe liegt vor, wenn die Verfügungsgewalt wechselt
- z.B. bei Abgabe von einem Krankenhaus an ein anderes und bei Abgabe eines Unternehmens an ein Krankenhaus
- Keine Abgabe bei Lohnherstellung (Lohnhersteller hat keine Verfügungsgewalt)
- Strittig bei Abgabe innerhalb eines Krankenhauses von einer Abteilung in eine andere
 - Ansicht des PEI: „Die Verfügungsgewalt kann noch gegeben sein, wenn der Leiter der Abteilung einer Einrichtung der Krankenversorgung unmittelbar für die Herstellung des Arzneimittels in seiner Abteilung zuständig ist und sie auch in seiner Abteilung anwendet, oder auch durch ihm unterstellte Ärzte anwenden lässt. Eine Abgabe an andere liegt dann nicht vor und eine Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG ist in diesem Fall nicht erforderlich. (Link: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/pu/innovationsbuero/broschuere-atmp-anforderungen-hinweise.pdf?__blob=publicationFile&v=1)
- Möglichkeit: Abteilungen zusammenlegen
- **Keine Abgabe an andere: keine § 4b-Genehmigung notwendig! Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG ist erforderlich**
- § 4b-Genehmigung kann befristet werden.
- Über Umfang der Herstellung und über die Erkenntnisse für die umfassende Beurteilung des Arzneimittels ist dem PEI zu berichten
- § 4b-Genehmigung kann zurückgenommen oder widerrufen werden

Hospitalausnahme

- Unterschiedliche Umsetzung in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten
- Lobbying der Großindustrie gegen Hospitalausnahme
- BioDeutschland und Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) setzen sich für den Erhalt der Hospitalausnahme und gegen die Verschärfung der Bedingungen für die Genehmigung/Zulassung von ATMPs ein
- Keine Festlegung von festen Zahlen für „nicht routinemäßige Herstellung“, „notwendige Erkenntnisse“
- Keine Markt-Exklusivität durch EU-Zulassung, § 4b-Genehmigungen sollen nicht automatisch aufgehoben werden bei Vorliegen einer EU-Zulassung

Notfälle: § 34 Strafgesetzbuch

Wer in einer gegenwärtigen, nicht anders abwendbaren Gefahr für Leben, Leib, ... (ATMP muss „letzte Rettung“ sein) eine Tat begeht, um die Gefahr von sich oder einem anderen (Patienten) abzuwenden, handelt nicht rechtswidrig, wenn bei Abwägung der widerstreitenden Interessen (Einhaltung des AMG oder Rettung des Lebens), namentlich der betroffenen Rechtsgüter und des Grades der ihnen drohenden Gefahren (Kann das ATMP das Leben retten? Evidenzlage?), das geschützte Interesse das beeinträchtigte wesentlich überwiegt (Rettung des Lebens muss Einhaltung des AMG überwiegen). Dies gilt jedoch nur, soweit die Tat ein angemessenes Mittel ist, die Gefahr abzuwenden.

Initial Evaluation of Marketing Authorisation Applications (MAA) for ATMP

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total
Submitted MAAs	3	1	2	3	2	2	1	1	1	16
Positive draft opinions	1	0	1 ⁱⁱ	1 ⁱⁱ	2	1	1	2	1	10*
Negative draft opinions	1 ⁱ	0	1	0	0	0	2 ⁱⁱⁱ	0	0	4
withdrawals	1	1 ⁱ	0	0	2	0	0	0	0	4
Ongoing MAAs										2

*corresponding to 9 ATMPs

i same product (Cerepro)

ii same product (Glybera)

iii CAT adopted two negative draft opinions for the same product (Heparesc)

Link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2017/05/WC500228728.pdf

<u>Bezeichnung</u>	<u>Zulassungs-/ Genehmigungs- inhaber</u>	<u>Zulassungs-/ Genehmigungs- nummer</u>	<u>Zulassungs-/ Genehmigungs- datum</u>
Glybera	uniQure biopharma B.V., Niederlande	EU/1/12/791/001	25.10.2012
Imlygic	Amgen Europe B.V.	EU/1/15/1064	16.12.2015
Kymriah	Novartis Europharm Ltd., IRL	EU/1/18/1297	23.08.2018
Luxturna	Spark Therapeutics Ireland Ltd., IRL	EU/1/18/1331	22.11.2018
Strimvelis	GlaxoSmithKline Trading Services Limited, IRL	EU/1/16/1097	26.05.2016
Yescarta	Kite Pharma EU B.V., NL	EU/1/18/1299	23.08.2018

Glybera

- Glybera: Wirkstoffe Alipogene Tiparvovec
- Injektionen
- Indikation: Erwachsene mit Lipoprotein Lipase-Mangel mit schweren oder wiederholten Entzündungen der Bauchspeicheldrüse trotz geringer Fettzufuhr (Hyperlipoproteinemie Typ I).
- Orphan Drug Designation vom 8. März 2004
- 27 Patienten in klinischer Prüfung
- EU-Zulassung unter "exceptional circumstances"
- This happens when the applicant can show that they are unable to provide comprehensive data on the efficacy and safety of the medicine for which authorisation is being sought, due to the rarity of the condition it is intended for, limited scientific knowledge in the area concerned, or ethical considerations involved in the collection of such data.

Imlygic (Talimogen laherparepvec)

- Behandlung von Melanomen
- Injektion
- Onkolytisches Virus, abgeschwächtes Herpes simplex Virus 1
- Durch die Gabe von Imlygic produzieren die Melanom-Zellen GM-CSF
- Von 249 Patienten ohne Metastasen in der Lunge oder anderen Organen in der klinischen Prüfung waren 25% (41 out of 163) Responder verglichen mit 1% (1 von 86), die mit GM-CSF behandelt wurden Link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002771/WC500201080.pdf

Strimvelis

- Behandlung von ADA-SCID/Severe Combined Immunodeficiency
- autologe CD34+ angereicherte Zellfraktion, die mit einem retroviralen Vektor mit humaner Adenosin-Deaminase (ADA) cDNA von humanen hämatopoietischen Stamm-bzw. Progenitorzellen transfektierte (CD34+) Zellen enthält
- Orphan Drug
- 12 Patienten von 6 Monaten bis ca. 6 Jahren mit ADA-SCID in klinischer Prüfung
- Patienten hatten keinen passenden Knochenmarksspender, alternative Behandlungen waren nicht erfolgreich oder nicht verfügbar
- Die Anzahl der schweren Infektionen verringerte sich (weiter) mit longer-term follow-up über 3 Jahre hinaus

Link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003854/WC500208202.pdf

Somatische Zelltherapeutika

Somatic Cell Therapy Medicinal Products	MAH	Authorisation License	MA-Date
Zalmoxis	Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGFR) und die Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (HSV-TK Mut2) codiert	MolMed S.P.A., 20132 Milano, Italien	EU/1/16/1121
Alofisel	Darvadstrocel	TiGenix S.A.U., E	EU/1/17/1261

Zalmoxis

- Add-on treatment in adults who have received a haematopoietic stem cell transplant (HSCT) from a partially matched donor (haploidentical transplant), due to certain leukaemias and lymphomas
 - contains genetically modified T-cells (from the donor) that have been genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human
 - If the patient develops graft-versus-host disease, ganciclovir or valganciclovir is given, which kills the T cells that have the suicide gene thereby treating the disease and preventing its further development.
 - 30 patients in study with blood cancers
 - Conditional approval
- Link: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002801/human_med_002016.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Tumor-Impfstoffe

Somatic Cell Therapy Medicinal Products	MAH	Authorisation/ License	Hospital- Exemption	MA-Date
Zytokin-aktivierte Killerzellen (CIK- Zellen), allogene, \leq 1×10^8 CD3+CD56- T-Zellen/kg Körpergewicht in \leq 100 ml Infusionsdispersion	Humane, allogene CIK-Zellen in einer vom Spender abhängigen Anzahl an aktivierten CD3+CD25+CD56+ NK-like T-Zellen, CD3+CD56+ NK- like T-Zellen, CD3-CD56+ NK-Zellen, CD19+ B-Zellen, CD14+ Monozyten und anderen Zellen	Deutsches Rotes Kreuz Blutspendedien st Baden- Württemberg - Hessen gGmbH	PEI.A.11630. 01.1	13.06.2014
DCVax-L 1,25 x 10^6 lebende dendritische Zellen/Kryoröhrchen	Autologe dendritische Zellen, die mit Tumorlysantigenen des Patienten inkubiert wurden (sog. Antigen-präsentierende Zellen)	Northwest Biotherapeutics GmbH	PEI.A.11674. 01.1	21.02.2014

Tissue Engineered Products/kombinierte ATMPs

Name	MAH	Authorisation/ License	MA-Date
MukoCell	UroTiss Europe GmbH, Germany	Hospital Exemption	23.12.2013
co.don chondrosphere, 10-70 Sphäroide/cm ² , matrixassoziierte Zellen zur Implantation	co.don AG, Teltow	PEI.A.11507.01.1	12.12.2013
BioSeed-C Autologes 3D Chondrozytentransplantat	BioTissue Technologies GmbH, Germany	Hospital Exemption	4.6.2014
Holoclar	Chiesi Farmaceutici S.P.A., Italy	EU	17.2.2015
MACI	Genzyme Europe B.V., NL	EU	27.6.2013, Authorisation suspended since 8.12.2014
Novocart 3D	Tetec AG, Germany	Hospital Exemption	29.8.2014
NOVOCART Inject	TETEC AG	PEI.A.11763.01.1	27.06.2016
ChondroCelect	TiGenix NV, Belgium	EU	5.10.2009, MA withdrawn
t2cure, autologous bone-marrow derived progenitor cells	t2cure GMBH, Germany	Hospital Exemption	31.3.2014
Humane allogene mesenchymale Stromazellen DRK-BaWü-He-FFM, expandiert, kryokonserviert; 1-3x10 ⁶ MSCs/ml in ≤ 50 ml	DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH	PEI.A.11748.01.1	24.08.2016
Spherex - Sphäroide aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten	co.don AG, Teltow	EU	10.7.2017

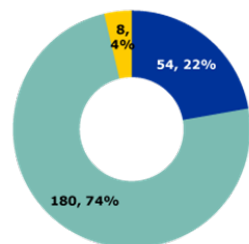
EMA: PRIME/Priority Medicines

- PRIME: **Eligibility criteria**
 - major therapeutic advantage over existing treatments, or benefit patients without treatment options
 - unmet medical need based on early clinical data
- EMA: appoint a **rapporteur** from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) or from the Committee on Advanced Therapies (CAT) in the case of an advanced therapy to provide continuous support and **help to build knowledge ahead of a marketing-authorisation application**;
- organise a kick-off meeting with the CHMP/CAT rapporteur and a multidisciplinary group of experts, so that they provide **guidance on the overall development plan and regulatory strategy**;
- assign a **dedicated contact point**;
- provide **scientific advice at key development milestones**, involving additional stakeholders such as health-technology-assessment bodies, to facilitate quicker access for patients to the new medicine;
- confirm potential for accelerated assessment at the time of an application for marketing authorisation.
- List of products granted eligibility to PRIME

Link: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp

EMA: PRIME/Priority Medicines, Stand 29.5.2019

Applications and eligibility decisions



Type of applicant



Therapeutic areas



Recommendations adopted by 29 May 2019

* Out of scope applications are not included in the detailed charts.

■ Granted ■ Denied ■ Out of scope*

Weitere Informationen zu PRIME:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

Erstattung von ATMPs

- AMNOG: zugelassene Arzneimittel durchlaufen das AMNOG-Verfahren/frühe Nutzenbewertung
- ATMPs: zentrale EU-Zulassung erforderlich, daher AMNOG-Verfahren, aber wenn der Methodenanteil bei der Behandlung mit einem ATMP überwiegt, wird die Behandlung (inkl. ATMP) über das DRG-System erstattet

“Nikolaus-Beschluss”

(BVerfGE 1 BvR 347/98 vom 6. Dezember 2005)

- Lebensbedrohliche Erkrankung
- Alternative Behandlung ist nicht verfügbar
- Erfolgchancen der Behandlungsmethode sind nicht unwahrscheinlich oder
- Behandlungsmethode hat einen spürbar positiven Effekt auf den Verlauf der Krankheit
- Patient erhält Erstattung durch seine Krankenkasse

- ATMP/Gentherapeutikum
- Orphan Drug Status (EU-Verordnung 141/2000):
 - Zusatznutzen automatisch anerkannt (§ 35a (1) 10 SGB V) nach EU-Zulassung
 - Weniger als 50 Mio. EUR Umsatz (falls Umsatz höher, erfolgt normale Nutzenbewertung)
- Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen: nur 27 Patienten in der klinischen Prüfung
- Preis: 53781,59 EUR, nach Rabatten: 50708,92 EUR
- Jahrestherapiekosten pro Patient: 1 318431,90 EUR (Bundesanzeiger AT 12.06.2015 B3), Beschluss gültig bis 1. Juni 2016
- Zulassung seit Ende 2017 unwirksam, keine Verlängerung beantragt

Provenge (nicht verfügbar, Zulassung zurückgenommen)

- Behandlung von Prostatakrebs
- Kosten: 30652,63 EUR, nach Rabatten: 26650,86 EUR
- Jahrestherapiekosten pro Patient: 79952,58 EUR (GBA-Beschluss v. 19. März 2015)

- AMNOG, frühe Nutzenbewertung, § 35a SGBV
- Beschluss des GBA vom 15. Dezember 2016
- Jahrestherapiekosten pro Patient: 72 287,80 € bis 289 151,20 €

https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=bcb9715b0dd86b56c177592f2659647f&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=5e842e3d8a82fc48&fts_search_list.destHistoryId=70084

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talimogen laherparepvec	72 287,80 € bis 289 151,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vorthherapie.	
Nivolumab	98 823,92 €
Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib	
Vemurafenib	93 108,37 €
Cobimetinib	87 844,12 €
Gesamt	180 952,49 € ¹
Dabrafenib	85 403,07 €
Dacarbazin	3 940,07 bis 6 186,30 €
Lomustin ²	926,42 bis 1 158,02 €
Ipilimumab	73 997,52 €
Pembrolizumab	134 450,96 €
Trametinib	57 160,58 €
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	
Dabrafenib	85 403,07 €
Trametinib	57 160,58 €
Gesamt	142 563,65 €
Vemurafenib	93 108,37 €

Holoclar, co.don chondrosphere, MukoCell

- **Holoclar:**
 - GBA-Beschluss vom 5. März 2015:
 - ex vivo expandierte autologe humane Cornea-Zellen
 - Erstattung durch DRG
 - Link: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3146/2015-03-05_HOLOCLAR_TrG.pdf
- **co.don chondrosphere:**
 - Autologe Chondrozyten
 - Hospital-Ausnahme seit 13.12.2013
 - GBA-Beschluss 5. März 2015:
 - Erstattung durch DRG und Zusatzentgelt
- **MukoCell:**
 - Autologe Mundschleimhautzellen zur Behandlung von Harnröhrenstrikturen
 - Erstattung durch DRG, Ziffer vorhanden, aber (noch) nicht berechnet

Neue Erstattungsmodelle für neue Arzneimittel

- Pay for Performance-Modelle: bei Rückfall zahlt pharmazeutisches Unternehmen die weitere Behandlung für einen bestimmten Zeitraum oder zahlt den Betrag ganz oder teilweise zurück
- Verträge mit Krankenkassen
- Flat-Rates...



VIELEN DANK!

Dr. Xenia Boergen
Leitung Recht, Patente, Lizenzen, ATMPs
Berlin Institute of Health (BIH)
Anna-Louisa-Karsch Str. 2
10178 Berlin
Germany

Tel: +49-30-4505 43067
Email: xenia.boergen@bihealth.de